

吡二丙胺与奎尼丁对犬心肌梗塞后心室肌细胞与浦氏纤维动作电位的影响

高天礼¹, Johannes BRACHMANN, Jochen SENEGES

(Department of Cardiology, University of Heidelberg, 6900 Heidelberg, FR Germany)

提要 结扎冠脉左前降支 3-5 d 犬左心室外壁和内壁标本 32 个, 各具非梗塞区和梗塞区。用微电极记录外壁心室肌(VM)细胞与内壁浦氏纤维 PF 的动作电位。吡二丙胺(D)与奎尼丁(Q)(0.2 μmol/L-0.2 mmol/L)降低两区 PF 与 VM 细胞 APA 和 V_{max} , 延缓 PF 传导时间, 减慢 VM 传导速度, 延长各区细胞 ERP。D 延长各区细胞 APD₉₅, Q 仅延长 PF 的 APD₉₅, 却缩短 VM 细胞 APD₅₀ 与 APD₉₅。

关键词 吡二丙胺; 奎尼丁; 心肌梗塞; 心室肌细胞; 浦肯野氏纤维; 动作电位

吡二丙胺(disopyramide, D)与奎尼丁(quinidine, Q)都属 IA 类抗心律失常药物⁽¹⁾。关于它们对心肌细胞的电生理效应以及抗心律失常作用已有不少研究^(2,3)。尽管有人在缺血、缺氧心肌得到 Q 提高刺激阈的结果, 然而在实验性心肌梗塞条件下 D 和 Q 的心肌电生理效应尚缺乏报道。本实验目的在于研究 D 与 Q 对狗心外壁正常与梗塞区心室肌细胞以及心内壁正常与梗塞区浦氏纤维动作电位的作用, 比较二药作用性质的异同, 为临床应用控制心肌梗塞后室性心律失常提供一定的理论依据。

方 法

杂种犬 20 只, 戊巴比妥钠 (30 mg/kg, iv) 麻醉。按二次结扎法进行冠状动脉左前降支结扎手术⁽⁴⁾。术后 3-5 d 麻醉, 开胸取心脏置充氧台氏液中。剥制两块左心室标本: 心外壁标本(Epi)供记录心外膜下心室肌(VM)细胞动作

电位(AP); 心内壁标本(Endo)供记录心内膜浦氏纤维(PF)动作电位。肉眼可清楚判断梗塞区(Inf)和非梗塞区(Nif)。每块标本二区面积约各占 50%。

将标本置浴槽用台氏液灌流, 通以 95% O₂ + CO₂, pH = 7.4, 36 ± 1°C。用两根微电极同时记录 Nif 和 Inf 细胞的 AP。用两根刺激电极分别置于 Nif 和 Inf, 在测定某区细胞相对不应期 ERP 时使刺激来自同一区域。以 2 倍基强度、频率 60/min 波宽 2 ms 的方波(S₁)驱动标本。期前刺激(S₂)为 4 倍基强度, 每隔 8 个驱动刺激施加 1 次, 用以测试 ERP。此外在 Nif 和 Inf 各置一根双极表面电极, 以分别测定 Nif 和 Inf 的传导时间(CT, Endo)和传导速度(CV, Epi)。在 S₁ 驱动下, 记录并测量 Nif 与 Inf 细胞 AP 各指标: 动作电位振幅(APA)、0 相最大除极速度(V_{max})、0 相至复极 50% 时程(APD₅₀)和复极 95% (APD₉₅)以及 ERP。

将 D 与 Q 配成 4 种浓度的台氏液: 0.2, 2, 20, 200 μmol/L。先以台氏液灌流标本, 平衡 1 h 记录 AP 各指标作为对照, 然后由低浓度至高浓度依次用药物台氏液灌流, 每个浓度灌流 0.5 h。对 AP 各指标测量数据作统计学处理, 用 t 检验求出给药前后 AP 各参数差异的显著性。

结 果

对 APA 与 V_{max} 的作用 比较 Tab 1, 2 对照期各种细胞的 APA 值, 可见无论是非梗塞区

1985 年 10 月 24 日收稿 1986 年 7 月 19 日修回

¹ 现在北京大学生物学系生理教研室, 北京 100871, 中国

Tab 1. Effects of disopyramide ($\mu\text{mol/L}$) on action potential parameters of normal and infarcted Purkinje and ventricular fibers. n=number of preparations. $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, * $p<0.01$. All the p values of 0.2 and 2 $\mu\text{mol/L}$ were >0.05 .**

		In-farct	n	Control	20	200 $\mu\text{mol/L}$
Endocardium	APA (mV)	No	8	125 \pm 3	118 \pm 9*	98 \pm 10**
		Yes	8	115 \pm 9	106 \pm 15	100 \pm 15**
	V_{max} (V/s)	No	6	258 \pm 32	203 \pm 48**	194 \pm 37***
		Yes	6	112 \pm 32	95 \pm 19**	50 \pm 22***
	APD ₅₀ (ms)	No	8	214 \pm 18	214 \pm 23*	205 \pm 25**
		Yes	8	186 \pm 45	194 \pm 23*	217 \pm 63**
	APD ₉₅ (ms)	No	8	292 \pm 20	313 \pm 33*	335 \pm 28**
		Yes	8	302 \pm 43	334 \pm 37**	387 \pm 51***
	ERP (ms)	No	8	234 \pm 33	258 \pm 39*	334 \pm 76***
		Yes	8	251 \pm 40	292 \pm 45**	421 \pm 114***
	CT (ms)	No	6	19 \pm 9	19 \pm 8*	39 \pm 4***
		Yes	6	25 \pm 12	33 \pm 13**	66 \pm 27***
Epicardium	APA (mV)	No	9	101 \pm 7	94 \pm 16*	92 \pm 8**
		Yes	10	87 \pm 18	81 \pm 13*	73 \pm 15**
	V_{max} (V/s)	No	8	98 \pm 19	71 \pm 31**	31 \pm 5***
		Yes	8	54 \pm 16	43 \pm 14**	20 \pm 5***
	APD ₅₀ (ms)	No	9	153 \pm 48	147 \pm 86*	166 \pm 62**
		Yes	10	73 \pm 42	84 \pm 56*	108 \pm 19***
	APD ₉₅ (ms)	No	9	221 \pm 58	218 \pm 92*	268 \pm 54**
		Yes	10	181 \pm 56	211 \pm 64**	253 \pm 81***
	ERP (ms)	No	9	239 \pm 42	266 \pm 70*	342 \pm 56***
		Yes	10	211 \pm 95	279 \pm 99**	413 \pm 49***
	CV (m/s)	No	8	0.35 \pm 0.02	0.36 \pm 0.05*	0.21 \pm 0.03***
		Yes	8	0.21 \pm 0.06	0.18 \pm 0.03*	0.14 \pm 0.02**

还是梗塞区细胞，都是 Endo 标本 PF 细胞的 APA 大于 Epi 的 VM 细胞。较低浓度的 D 和 Q 对各区域细胞 APA 均未发生影响。仅在浓度为 200 $\mu\text{mol/L}$ 时，各区域细胞 APA 明显下降，

D 和 Q 的作用一致。

如 Tab 1, 2 所示，对照期各区细胞 V_{max} 值都是 Endo $>$ Epi, Nif $>$ Inf. 用 D 灌流后至浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时，Endo 与 Epi 两区细胞 V_{max} 与对照期比较开始明显下降，至 200 $\mu\text{mol/L}$ 时下降更为明显。Q 组的情况稍有不同。对于 Endo 标本， V_{max} 的显著下降与 D 组相同，也在浓度 20 $\mu\text{mol/L}$ 时出现。而在 Epi 标本，2 $\mu\text{mol/L}$ 的 Q 即引起 V_{max} 明显低于对照期，然后随浓度增加而继续下降。

对 APD 的作用 如 Tab 1 所示，经 4 个浓度的 D 灌流后，Endo 和 Epi 的 Nif 区 PF 和 VM 细胞的 APD₅₀ 未发生变化。对于 Inf 区，D 为 200 $\mu\text{mol/L}$ 时，PF 和 VM 细胞的 APD₅₀ 显著延长。Endo 和 Epi Nif 细胞的 APD₉₅ 都是 D 为 200 $\mu\text{mol/L}$ 时明显延长，而 Inf 区 PF 与 VM 细胞 APD₉₅ 的延长在 D 为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时即已出现。

Q 组 APD 变化与 D 组有差别。在 4 个浓度的 Q 作用下，两区 PF 的 APD₅₀ 未发生显著

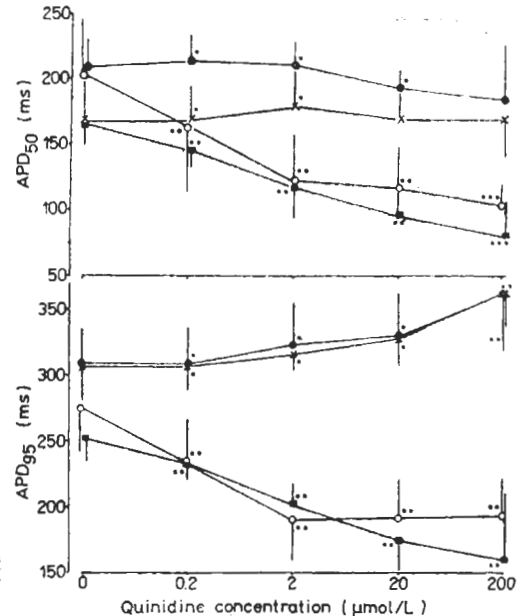


Fig 1. Effects of quinidine on APD₅₀ and APD₉₅ of non-infarcted Purkinje fibers (●) and ventricular myocardial cells (○), as well as infarcted Purkinje fibers (×) and ventricular myocardial cells (■).

Tab 2. Effects of quinidine ($\mu\text{mol/L}$) on action potential parameters of normal and infarcted Purkinje and ventricular fibers. $n=7$ for endocardium, $n=6$ for epicardium, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$. All p values of $0.2 \mu\text{mol/L}$ were >0.05 .

	Infarct	Control	2	20	200 $\mu\text{mol/L}$	
Endocardium	APA(mV)	No	122 \pm 4	123 \pm 6*	117 \pm 6*	76 \pm 13**
		Yes	120 \pm 6	118 \pm 6*	113 \pm 4*	90 \pm 15**
	V_{max} (V/s)	No	367 \pm 31	350 \pm 60*	270 \pm 70**	60 \pm 80***
		Yes	187 \pm 35	180 \pm 51*	148 \pm 42**	66 \pm 39***
	ERP(ms)	No	273 \pm 24	272 \pm 34*	281 \pm 24*	318 \pm 53**
		Yes	267 \pm 40	264 \pm 32*	291 \pm 40*	459 \pm 197***
	CT(ms)	No	11 \pm 3	12 \pm 3*	15 \pm 6*	19 \pm 4***
		Yes	26 \pm 8	28 \pm 9*	33 \pm 8**	79 \pm 25***
Epicardium	APA(mV)	No	102 \pm 5	99 \pm 5*	96 \pm 6*	99 \pm 10**
		Yes	88 \pm 9	84 \pm 8*	77 \pm 13*	74 \pm 10**
	V_{max} (V/s)	No	144 \pm 41	114 \pm 38**	88 \pm 28**	31 \pm 9***
		Yes	80 \pm 26	65 \pm 21**	50 \pm 18**	20 \pm 6***
	ERP(ms)	No	285 \pm 49	253 \pm 66*	257 \pm 61*	292 \pm 56*
		Yes	280 \pm 31	262 \pm 26*	262 \pm 38*	334 \pm 57**
	CV(m/s)	No	0.45 \pm 0.12	0.41 \pm 0.12*	0.39 \pm 0.10**	0.28 \pm 0.04**
		Yes	0.28 \pm 0.05	0.24 \pm 0.04*	0.21 \pm 0.05**	0.18 \pm 0.05**

性缩短或延长。而对于 Epi 标本，无论是 Nif 还是 Inf 细胞，Q 引起的不是 APD_{50} 的延长，反而是缩短，并且早在低浓度 $0.2 \mu\text{mol/L}$ 灌流后即随浓度增加而进一步缩短(Fig 1)。

Q 对 APD_{50} 的影响也有类似现象，即在 Endo 标本上高浓度($200 \mu\text{mol/L}$)灌流时才引起两区 PF 的 APD_{50} 延长。而在 Epi 标本上却引起缩短，也是在低浓度($0.2 \mu\text{mol/L}$)灌流时即出现，并且随浓度增加而下降(Fig 1)。

对 ERP 的作用 在 D 组 (Tab 1)，Endo 和 Epi 的 Nif 细胞 ERP 皆在 $200 \mu\text{mol/L}$ 灌流后显著延长。而 Endo 和 Epi 的 Inf 细胞皆在 $20 \mu\text{mol/L}$ 灌流后即开始出现 ERP 的显著延长，至 $200 \mu\text{mol/L}$ 时进一步延长。

在 Q 组 (Tab 2)，Endo 标本 Nif 和 Inf 细胞 ERP 都是当浓度为 $200 \mu\text{mol/L}$ 时才出现显著性延长。而 Epi 标本 Nif 细胞 ERP 在 4 个浓度的 Q 作用下未发生变化，只是 Inf 细胞在 $200 \mu\text{mol/L}$ 作用下才出现 ERP 延长。

对 CT 与 CV 的作用 由 Tab 1,2 可见，对照期 Endo 的 CT 是 $\text{Inf}>\text{Nif}$ ，Epi 的 CV 是

$\text{Nif}>\text{Inf}$ ，说明不论 Endo 还是 Epi，梗塞区的传导性都低于非梗塞区。在 D 作用下，Nif 区 PF 的 CT 显著性延长出现在高浓度($200 \mu\text{mol/L}$)灌流后。Inf 区 CT 延长在浓度为 $20 \mu\text{mol/L}$ 时即出现，至 $200 \mu\text{mol/L}$ 时进一步延长。在 Epi 标本，Nif 和 Inf 区 CV 的显著性减慢都出现在高浓度($200 \mu\text{mol/L}$)灌流后。

在 Q 组，Endo 标本两区的 CT 延长情况与 D 组类似。只是 Epi 标本两区 CV 在较低浓度($20 \mu\text{mol/L}$)即开始显著性下降 (Tab 2)。

讨 论

$200 \mu\text{mol/L}$ 的 D 与 Q 皆能使被测细胞的 APA 显著下降，而不同标本由于对药物敏感性不同，APA 下降程度有所不同。不论是 D 组还是 Q 组，Endo 细胞 APA 的下降百分率都是 $\text{Nif}>\text{Inf}$ ，而在 Epi 细胞，则都是 $\text{Nif}<\text{Inf}$ (Tab 1, 2)。此外，D 与 Q 同样降低 PF 与 VM 的 V_{max} ，但出现显著变化的浓度 ($20 \mu\text{mol/L}$) 低于 APA 下降的浓度 ($200 \mu\text{mol/L}$)。伴随 D 与 Q 降低 APA 与 V_{max} 的效应，CV 相应减

Tab 3. Effects of disopyramide (D) and quinidine (Q) on ERP/APD₉₅ ratios. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

		Infarct	n	Control	0.2	2	20	200
Endocardium	D	No	8	0.80 ± 0.10	0.84 ± 0.15*	0.82 ± 0.10*	0.83 ± 0.11*	1.00 ± 0.20**
		Yes	8	0.90 ± 0.21	0.86 ± 0.14*	0.89 ± 0.14*	0.93 ± 0.19*	1.13 ± 0.26**
	Q	No	7	0.89 ± 0.06	0.86 ± 0.07*	0.84 ± 0.09*	0.87 ± 0.15*	0.88 ± 0.20*
		Yes	7	0.87 ± 0.13	0.83 ± 0.12*	0.84 ± 0.12*	0.89 ± 0.14*	1.33 ± 0.66**
Epicardium	D	No	9	1.11 ± 0.17	1.10 ± 0.15*	1.17 ± 0.26*	1.38 ± 0.50**	1.29 ± 0.13**
		Yes	10	1.17 ± 0.32	1.23 ± 0.33*	1.36 ± 0.56*	1.32 ± 0.37*	1.63 ± 0.13**
	Q	No	6	1.06 ± 0.05	1.22 ± 0.33*	1.21 ± 0.10**	1.27 ± 0.21**	1.30 ± 0.27**
		Yes	6	1.19 ± 0.07	1.16 ± 0.32*	1.39 ± 0.19**	1.52 ± 0.23**	1.99 ± 0.67***

慢, CT 相应延长, 而 Q 使 Epi 两区 CV 显著下降的浓度比 D 的浓度低 10 倍 (Tab 1, 2)。

D 对 Endo 和 Epi 标本 APD 的作用是一致的, 浓度较高时, APD₅₀ 与 APD₉₅ 都出现延长。然而 Q 的作用在 Endo 和 Epi 标本上却截然相反, 对 Endo 的作用趋势是 APD₉₅ 的延长, 但对 Epi 的作用却是 APD₅₀ 和 APD₉₅ 的缩短 (Tab 2)。这是在心肌梗塞的 Epi 标本上观察到的 D 与 Q 作用的主要区别。据文献报道^(5,6), APD 缩短的离子转运机制是由于 Q 阻滞了坪期窗电流 (Na⁺ 内流) 所致。至于为何 Epi 细胞对 Q 的这种作用特别敏感, 尚有待研究。

Tab 3 各值是根据 Tab 1, 2 数据计算出的 ERP/APD₉₅ 比值。对照期此比值在 Endo 和 Epi 之间存在差别。Endo 的比值范围为 0.80 至 0.90, 说明在复极完成前即可引起期前 AP。而 Epi 的比值范围为 1.06 至 1.19, 说明存在复极后不应性。尽管在 Epi 标本 D 延长 APD, 而 Q 却缩短之, 但从它们的 ERP/APD₉₅ 比值来看, 二药的作用趋势相似, 都是 ERP/APD₉₅ 的增大。用此尺度衡量, 似乎可以把 D 与 Q 对 APD 的相反作用统一起来。然而 D 对 Endo 与 Epi 标本 APD 作用的一致性, 可能是此药优于 Q 之处。因为在 Endo 与 Epi 间以及 Nif 与 Inf 间本来就存在兴奋和传导的不均一性, 若药的作用扩大此不均一性, 不利于控制因这种不均一性而产生的心律失常。

总之, Q 的心肌电生理特性 D 都具备, 但不具有对 Endo 与 Epi 标本 APD 作用的差异性。临床上已注意评价 D 抗室性心律失常的疗

效^(7,8), 加上体内作用时间较长, 副作用较 Q 轻等优点, 使 D 可能成为有前途的 Q 类抗心律失常药物。

参 考 文 献

- 1 Vaughan Williams EM. The classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olesen KH, eds. *Symposium on cardiac arrhythmias*. Södertälje Astra, 1970: 449-72
- 2 Hoffman BF. The action of quinidine and procain amide on single fibers of dog ventricle and specialized conducting system. *An Acad Bras Cienc* 1958; 29: 365
- 3 Kus T, Sasyniuk BI. Electrophysiological actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ Res* 1975; 37: 844
- 4 Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation* 1950; 1: 1318
- 5 Carmeliet E, Saikawa T. Shortening of the action potentials and reduction of pacemaker activity by lidocaine, quinidine, and procainamide in sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1982; 50: 257
- 6 Roden DM, Hoffman BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers. *Ibid* 1985; 56: 857
- 7 Breithardt G, Seipel L, Abendroth R-R. Comparison of the antiarrhythmic efficacy of disopyramide and mexiletine against stimulus-induced ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 1026
- 8 Lerman BB, Waxman HL, Buxton AE, Josephson ME. Disopyramide: Evaluation of electrophysiologic effects and clinical efficacy in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1983; 51: 759

Effects of disopyramide and quinidine on action potentials of canine ventricular myocardium and Purkinje fibers after myocardial infarction

GAO Tian-Li¹, Johannes BRACHMANN, Jochen SENGES

(Department of Cardiology, University of Heidelberg, FR Germany)

ABSTRACT Mongrel dogs were anaesthetized with sodium pentobarbital. A left thoractomy was performed and the left anterior descending coronary artery was ligated in two stages. After 3-5 d, the dogs were anaesthetized and the hearts were excised. Preparations consisting of roughly equal portions of normal and infarcted areas were removed. The effects of disopyramide (D) and quinidine (Q) (both 0.2, 2, 20, 200 $\mu\text{mol/L}$) on non-infarcted (Nif) and infarcted (Inf) tissues were analyzed by standard microelectrode techniques. Intracellular action potentials (AP) were recorded from ventricular muscle fibers (VM) and Purkinje fibers (PF) in 16 isolated epicardial (Epi) and endocardial (Endo) preparations, respectively.

D and Q both decreased APA and V_{max} of PF and VM cells in Nif and Inf areas. In both zones, the conduction time of PF

were prolonged and the conduction velocity of VM were slowed down by D and Q. There were differential effects of D and Q on APD. D had the same prolongation effect on APD_{50} and APD_{95} of PF and VM in Nif and Inf. Under the action of Q in both Nif and Inf zones APD_{50} of PF were unchanged and APD_{95} of PF were lengthened, but on the contrary, starting from low concentration APD_{50} and APD_{95} of VM were consistently shortened. Increases in ERP after D and Q were significantly greater in Inf than those in Nif fibers.

KEY WORDS disopyramide; quinidine; myocardial infarction; myocardium cells; Purkinje fibers; action potentials

¹ Now in Section of Physiology, Department of Biology, Peking University, Beijing 100871, China